

神経可塑性関連遺伝子の発現制御系の解明とその役割に関する研究

Studies on Transcriptional Mechanisms of Synaptic Plasticity-Related Genes and Its Physiological Role in Neurons

田淵明子

富山大学大学院医学薬学研究部

Akiko Tabuchi, Graduate School of Medicine & Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

脳神経系の情報処理は、神経細胞の特殊情報交換装置である「シナプス」を介して行われているが、脳の質的変化の過程では、「シナプス」から「核」へと情報が伝達され、特定遺伝情報の読み取り“遺伝子発現”が引き起こされる。この神経活動に依存した遺伝子発現は、学習や記憶の成立あるいは薬物依存症などで起こる神経細胞の長期的機能変化に必要な重要な役割を果たしていることから、遺伝子発現制御の破綻が神経疾患発症の一因であると考えられる。したがって、“遺伝子発現”の視点から神経細胞の応答性の仕組みを知ることは、創薬の標的分子あるいは解析系を提供し、薬学分野発展の一助となる。本研究では、神経細胞特有の性質である「神経可塑性」に関わるニューロトロフィンである脳由来神経栄養因子 BDNF、ニューロトロフィン-3 (NT-3)、神経ペプチド PACAP 遺伝子発現制御系に焦点を当て、その解明に取り組んだ。

遺伝子発現は、主にプロモーターと転写因子で制御されることから、最初に初代培養神経細胞におけるプロモーター解析系を確立することから取り組み¹、その後、それを利用した一連の解析を行った。その結果、BDNF 遺伝子は主に4つのプロモーターI, II, III, IVで制御されるが、NMDA型グルタミン酸レセプターと電位依存性L型カルシウムチャネルを介したCa²⁺シグナル伝達において、プロモーターIとIIIの活性化経路が異なっていること²、そしてプロモーターIの活性化には、転写因子 CREB と USF の協調的な CRE 様配列への結合が鍵となることを明らかにした³。また、BDNF と同族の NT-3 遺伝子は、BDNF とは異なった制御を受けること⁴、PACAP 遺伝子は BDNF に類似した転写活性化に加え、転写後の mRNA 安定化が Ca²⁺シグナルで促進するなどの新規機構を見いだした⁵。さらに BDNF と PACAP 遺伝子誘導は、神経細胞の生存維持に寄与することも示された^{6,7}。また、上述した基礎研究は、BDNF 遺伝子活性化薬の探索研究に発展している。

現在、神経細胞の長期応答性と遺伝子発現との関連性について、ヒストンと遺伝子からなるクロマチン構造の変化（エピジェネティクス）、神経細胞の形態（かたち）の双方から研究を展開している。両者ともに、環境からの刺激が「構造に痕跡として残る」ことに共通性があり、すでにエピジェネティック制御による BDNF 遺伝子発現の長期維持、アクチン結合性転写因子 MKL を介した「かたち」と遺伝子発現とがリンクする仕組みの一端を捉えている^{8,9}。今後は、上記研究成果を基盤とした神経可塑性遺伝子発現を惹起する新規情報伝達分子（診断薬を含めた創薬の標的分子）の同定と機能解明を行い、環境と行動を結ぶ“遺伝子発現”の本質に迫ることが課題である。

【謝辞】本研究の大部分は、富山大学大学院医学薬学研究部（旧富山医科薬科大学薬学部）分子神経生物学研究室で行われたものです。終始、温かい励ましとご指導を賜りました富山大学大学院医学薬学研究部 津田正明教授に深謝いたします。また、福地守助手をはじめ本研究に携わった共同研究者、学生諸氏、すべての方々々に心より御礼申し上げます。

【文献】1. BBRC (1998); 2. JBC (2000); 3. JBC (2002), 4. J Neurochem (2006); 5. JBC (2004); 6. J Neurosci Res (2001); 7. J Neurosci Res (2004); 8. J Neurochem (2005); 9. J Neurochem (2006).